Journal of Applied and Computational Sciences in Mechanics, 35, 3, 2023. (101-114)

Ferdowsi University of Mashhad

Journal of Applied and Computational Sciences in Mechanics

Page Journal: mechanic-ferdowsi.um.ac.ir

Society of Manufacturing Engineering of Iran

Modeling and Simulation of Growth in Diastolic Heart Failure

Research Article

Pezhman Namashiri[1], Akbar Allahverdizadeh[2], Behnam Dadashzadeh[3]

DOI: 10.22067/jacsm.2023.81490.1173

1. Introduction

Diastolic heart failure is a multiscale phenomenon that gradually impacts upon different scales of the heart and increases the thickness of the ventricular walls and is associated with concentric hypertrophy. In this study, myocardium growth caused by diastolic heart failure disease was modeled using the finite growth kinematics approach in an idealized biventricular geometry. Myocardium microstructure is defined by a mathematical method. The presented approach for implementing finite growth kinematic equations in COMSOL Multiphysics software is new and unlike previous approaches. It does not require coding or the use of secondary software. The approach was compared and validated with previous studies.

2. Method

First, the local coordinate system of the myocardium was defined. The local coordinate system includes the longitudinal, circumferential and radial directions of the heart, which were determined using two interfaces of the curvilinear coordinate system in COMSOL Multiphysics. Each interface was used for one of the ventricles of the biventricular geometry. After defining the local coordinate system, the distance between the two layers of epicardium and endocardium was calculated using two wall distance interfaces and a variable was defined which was normalized and its value was equal to 0 in epicardium and 1 in endocardium. By using the determined variable, the angle of the fibers was changed linearly from the epicardium to the endocardium from -60 degrees to 60 degrees. Figure 1 shows the orientation of fibers vector. The orientation of the sheets vector of the myocardium microstructure was considered perpendicular to the surfaces of the epicardium and endocardium and in the radial direction of the heart.

By using the finite growth kinematics approach to model the growth of diastolic heart failure, the deformation gradient tensor according to Equation 1 is multiplicatively decomposed into two components:

$$\mathbf{F}=\mathbf{F}_e\mathbf{F}_g \qquad (1)$$

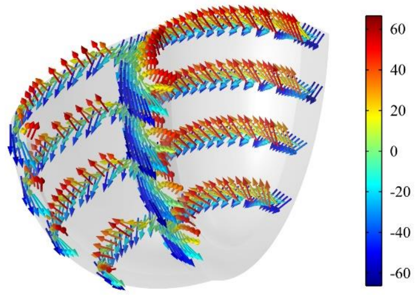


Figure 1. Orientation of the fibers
(the color bar indicates the angle of the fibers in degrees.)

Where F_e is the elastic deformation tensor and F_g is the growth deformation tensor. The growth deformation tensor describes the deformation of the tissue from the reference configuration to the intermediate configuration and the elastic deformation tensor describes the deformation of the tissue from the intermediate configuration to the deformed configuration. Therefore, the calculations are based on the elastic deformation tensor. In this study, the property of myocardium is considered to be transversely isotropic, in which the tissue exhibits different stiffness in the direction of the fibers. In order to model the growth of diastolic heart failure, the growth deformation tensor should be defined manually by the user in the governing equations section of the solid mechanics interface in COMSOL Multiphysics software as:

$$\mathbf{F}_g=\mathbf{I}+(\vartheta_g-1)\,\hat{\mathrm{S}}\otimes\hat{\mathrm{S}} \qquad (2)$$

where the variable ϑ_g is the growth multiplier and $\hat{\mathrm{S}}$ is the sheet vector, and $\mathbf{I}$ represents the identity tensor.

3. Validation

For validation, isotropic growth and compressible Neo-Hookean passive mechanics are used. Two types of simulations are performed. In the first type, the new approach presented in this study is used to define the growth equations in COMSOL Multiphysics, and in the second type, the

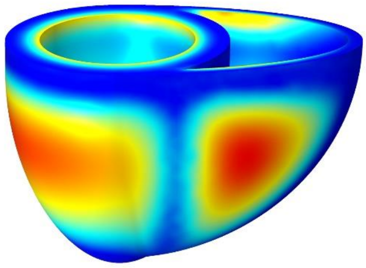
*Manuscript received: March 6, 2023 , Revised, April 5, 2023. Accepted, May 21, 2023.

[1]. MSc, Department of Mechatronics Engineering, University of Tabriz, Tabriz, Iran.

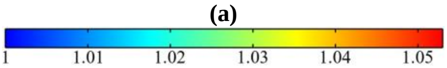
[2] Corresponding author. Assistant professor, Department of Mechatronics Engineering, University of Tabriz, Tabriz, Iran.
Email: allahverdizadeh@tabrizu.ac.ir

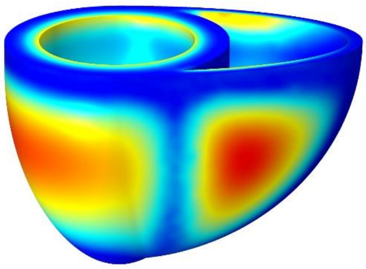
[3]. Assistant professor, Department of Mechatronics Engineering, University of Tabriz, Tabriz, Iran

previous approach is utilized. The validation result is depicted in Figure 2. As can be seen, the results of both approaches are similar and the equations of finite growth kinematics are correctly implemented in the COMSOL Multiphysics software.



(a)



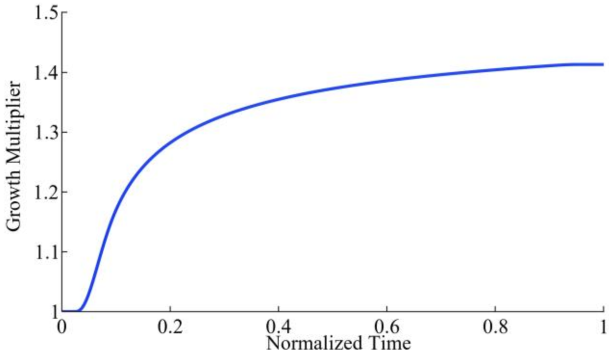


(b)

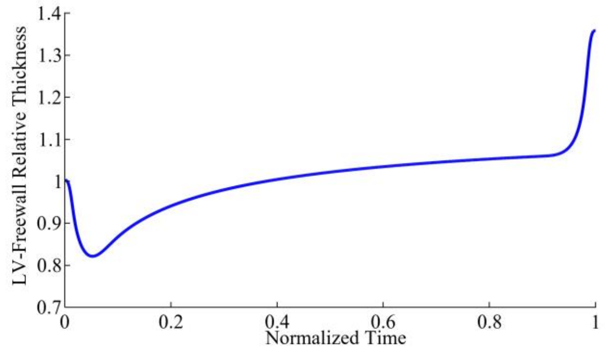
Figure 2. Validation of the implementation of growth equations in COMSOL Multiphysics using the approach of this study (a) and the previous approach (b) (the color bar shows the growth multiplier)

4. Results

As Figure 3 shows the growth of a cardiomyocyte that is located at mid-apicobasal distance of the left ventricular endocardium free wall, and the changes in the thickness of the left ventricular free wall in normalized time are shown. According to this figure, at the beginning of the simulation, the cardiomyocyte did not grow because the Kirchhoff stress was lower than the homeostatic stress. As the Kirchhoff stress increases from the homeostatic stress, the growth multiplier increases and sarcomeres are added in parallel and the cardiomyocyte thickness increases. According to the way the thickness of the wall changes, initially the thickness decreases because the pressure is being applied to the endocardium, then, despite that the applied pressure to the endocardium is still increasing, the thickness of the wall increases instead of decreasing. This indicates the beginning of growth in myocardium wall. Until the time of 0.09, due to the low wall stress, the amount of increase in thickness takes place at a low speed, and after that time and with the increase of the wall stress, the growth and as a result the wall thickness increases at a faster rate. At the end of the simulation, the thickness of the left ventricular free wall increased by 35%.



(a)



(b)

Figure 3. Growth multiplier of a cardiomyocyte that is located at mid-apicobasal distance of the left ventricular endocardium free wall (a) and changes in the thickness of the left ventricular free wall (b)

5. Conclusion

Since the multiplicative decomposition of the deformation gradient tensor for growth modeling is computationally complicated and it is difficult to implement it in finite element software and requires coding or the use of secondary software. In this study, an approach to implement finite growth kinematic equations for diastolic heart failure by utilizing an idealized biventricular geometry and defining tissue microstructure using a mathematical method was presented in COMSOL Multiphysics software, which does not require coding and can be easily implemented in this software. The results of concentric hypertrophic growth with Kirchhoff stress as the growth stimulus were able to simulate the increase in the thickness of the left ventricular free wall along with a relatively constant size of the ventricles in diastolic heart failure. These results showed that the presented approach can correctly simulate the growth of the myocardium and can be utilized in the future to simulate various heart diseases.

علوم کاربردی و محاسباتی در مکانیک

http://mechanic-ferdowsi.um.ac.ir

Society of Manufacturing Engineering of Iran

مدل‌سازی و شبیه‌سازی رشد در نارسایی قلبی دیاستولیک*

مقاله پژوهشی

پژمان نمه‌شیری[۱] اکبر اللهوردی زاده [۲] بهنام داداش زاده[۳]

DOI: 10.22067/jacsm.2023.81490.1173

چکیده *نارسایی قلبی یکی از بیماری‌های قلبی-عروقی است که باعث تغییر در ساختار قلب شده و برون‌ده قلبی را کاهش می‌دهد. این بیماری می‌تواند به دو دسته نارسایی قلبی دیاستولیک و سیستولیک تقسیم شود. در نارسایی قلبی دیاستولیک ضخامت دیواره‌های بطنی افزایش یافته و مرتبط با هایپرتروفی کانسنتریک است. در این پژوهش، هایپرتروفی کانسنتریک ناشی از افزایش بیش از حد فشار در نظر گرفته شده است که در اثر آن، تعداد سارکومرها به صورت موازی بیشتر شده و در نتیجه باعث افزایش نسبی سطح عرضی کاردیومیو سیت می شود. معادلات پیو سته هایپرتروفی کانسنتریک با به‌کارگیری هندسه دوبطنی ایده‌آل شده، در نرم‌افزار کامسول مولتی فیزیک پیاده‌سازی شده است که رویکرد ارائه شده برای پیاده‌سازی روابط، کاملا جدید بوده و برتری‌های بنیادی نسبت به رویکرد پیشین دارد و همچنین نیازمند کدنویسی نبوده و به راحتی در یک نرم‌افزار المان محدود پیاده سازی می‌شود. نتایج شبیه سازی نشان داد که ضخامت دیواره‌های بطنی افزایش یافته و حجم محفظه‌های بطنی کاهش می‌یابند. نتایج مذکور منطبق بر مشاهدات بالینی از بیماری بوده و نشان می‌دهد که مدل سازی محاسباتی می‌تواند به‌عنوان ابزاری قدرتمند برای افزایش شناخت متخصصان از بیماری‌هایی که نرخ مرگ و میر بالایی دارند، مورد استفاده قرار گیرد.*

واژه‌های کلیدی رشد، بیماری‌های قلبی، مدل‌سازی محاسباتی، روش المان محدود.

Modeling and Simulation of Growth in Diastolic Heart Failure

Pezhman Namashiri Akbar Allahverdizadeh Behnam Dadashzadeh

Abstract *Heart failure is one of the cardiovascular diseases that causes changes in the structure of the heart and reduces the output of the heart. This disease can be divided into two categories: diastolic and systolic heart failure. In diastolic heart failure, the thickness of the ventricular walls increased and is associated with concentric hypertrophy. In this study, concentric hypertrophy is considered to be caused by pressure overload, as a result of which, the number of sarcomeres increases in parallel, and as a result, causes a relative increase in the transverse area of the cardiomyocytes. Continuum equations of concentric hypertrophy by using an idealized biventricular geometry have been implemented in COMSOL Multiphysics software, the approach presented for implementing the equations is completely new and has fundamental advantages over the implementation of the previous approach, and does not require coding and can be easily implemented in a finite element software. The results of the simulation showed that the thickness of the ventricular walls increases and the volume of the ventricular chambers decreases. The mentioned results are consistent with the clinical observations of the disease and shows that computational modeling can be used as a powerful tool to increase specialist's knowledge of diseases that have a high mortality rate.*

Key Words Growth, Heart Diseases, Computational Modeling, Finite Element Method.

* تاریخ دریافت مقاله ۱۴۰۱/۱۲/۱۵ و تاریخ پذیرش آن ۱۴۰۱/۲/۳۱ می‌باشد.

(۱) دانش آموخته کارشناسی ارشد، گروه مهندسی مکاترونیک، دانشکده مهندسی مکانیک، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران.

(۲) نویسنده مسئول، استادیار، گروه مهندسی مکاترونیک، دانشکده مهندسی مکانیک، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران. **Email**: allahverdizadeh@tabrizu.ac.ir

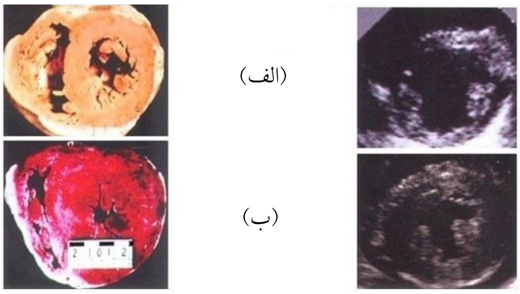
(۳) استادیار، گروه مهندسی مکاترونیک، دانشکده مهندسی مکانیک، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران.

مقدمه

نارسایی قلبی بیماری است که در آن، قلب نمی‌تواند جریان خون لازم برای بافت‌ها و ارگان‌های بدن را به درستی پمپ کند [1]. این بیماری یک مشکل در حال رشد در سرتاسر جهان است که شیوع آن به‌صورت نمایی همراه با افزایش سن بیشتر شده و ۶ تا ۱۰٪ افراد بالای ۶۵ سال را تحت تأثیر قرار می‌دهد [2]. متخصصان قلب به‌طور معمول نارسایی قلبی را به دو دسته تقسیم می‌کنند: نارسایی قلبی دیاستولیک (Diastolic Heart Failure) و نارسایی قلبی سیستولیک (Systolic Heart Failure). نارسایی قلبی دیاستولیک با هایپرتروفی کانستریک (Concentric Hypertrophy) همراه است و باعث اختلال در پر شدن قلب می‌شود و افزایش احتمال ایست قلبی را به دنبال دارد [3].

هایپرتروفی حالتی است که در آن اندازه کاردیومیوسیت‌ها افزایش می‌یابد. در شرایط پاتولوژی مختلف، کاردیومیوسیت‌ها رفتار متفاوتی از خود بروز می‌دهند. در هنگام افزایش بیش از حد فشار در بطن، تنش دیواره‌های بطنی افزایش یافته و باعث اضافه شدن سارکومرهای جدید به‌صورت موازی به سارکومرهای قبلی می‌شوند که این سارکومرهای جدید باعث افزایش سطح عرضی کاردیومیوسیت‌ها می‌شوند [4]. در این حالت در مقیاس ماکروسکوپیک ضخامت دیواره بطنی افزایش‌یافته و اصطلاحا، بافت قلب دچار رشد شده است و به این حالت از هایپرتروفی، هایپرتروفی کانستریک گفته می‌شود. در شکل (۱) برش عرضی از کالبدشکافی قلب انسان نرمال و دارای نارسایی قلبی دیاستولیک نشان داده شده و می‌توان مشاهده نمود که در این بیماری دیواره‌های بطنی به‌طور قابل توجهی ضخیم‌تر می‌شوند و همچنین حجم محفظه‌های بطنی کاهش می‌یابند. رفتار مذکور در تصاویر اکوکاردیوگرافی در سمت راست شکل مذکور نیز قابل مشاهده است.

در واقع نارسایی قلبی دیاستولیک یک پدیده چند مقیاسی است که به تدریج در مقیاس‌های مختلف منتشر شده و باعث تغییر در ساختار و عملکرد قلب می‌شود و در نهایت برون‌ده قلبی را تحت تأثیر قرار می‌دهد. نارسایی قلبی دیاستولیک در مقیاس مولکولی با اضافه شدن سارکومر به‌صورت موازی آغاز می‌شود. در مقیاس سلولی، باعث افزایش عرض کاردیومیوسیت‌ها شده و این تغییرات در مقیاس ارگانی باعث ضخیم شدن دیواره بطن‌ها می‌شود [5].



شکل ۱ برش عرضی قلب انسان نرمال (الف) و دارای نارسایی دیاستولیک (ب) در سمت چپ به همراه تصویر اکوکاردیوگرافی در سمت راست [3]

رودریگز و همکاران [7]، برای اولین بار رویکردی برای نحوه مدل‌سازی رشد را پیشنهاد دادند که رشد حجمی محدود (Finite Volumetric Growth) نامیده شد. رویکرد آن‌ها بر مبنای تجزیه تانسور گرادیان تغییر شکل به‌صورت ضربی به دو جزء الاستیک و رشد بود که در آن تانسور تغییر شکل رشد، تغییر شکل بافت را از پیکربندی مرجع به پیکربندی میانی (Intermediate Configuration) توصیف می‌کند و تانسور الاستیک، تغییر شکل بافت را از پیکربندی میانی به پیکربندی تغییر شکل یافته (Deformed Configuration) توصیف می‌کند. هیمپل و همکاران [8] معادلات رشد را به‌طور دقیق‌تری بیان کردند و رشد را به منزله تغییر در جرم معرفی کردند و بیان نمودند که رشد به دو صورت تغییر حجم و تغییر جرم صورت می‌گیرد. آن‌ها، رشد ایزوتروپیک چگالی ثابت را در حالت یک‌بعدی و سه‌بعدی مورد بررسی قرار دادند که در شبیه‌سازی سه‌بعدی از یک استوانه به‌عنوان هندسه استفاده شده بود و در آن، رشد، در بارگذاری یکنواخت و غیریکنواخت مورد بررسی قرارگرفته بود. آن‌ها برای بیان تغییرات رشد در زمان، از معادلات تکاملی استفاده کردند که در آن، محرک رشد وابسته به تنش مندل (Mandel) بود.

شبیه‌سازی رشد در قلب انسان با استفاده از تئوری رشد حجمی محدود به‌طور گسترده، برای اولین بار توسط گوکتپه و همکاران [6,7] انجام شد. آن‌ها روابط مرتبط با شبیه‌سازی رشد را در انواع مختلف هایپرتروفی به‌طور منظم‌تری استخراج کردند و عملکرد معادلات ارائه شده را در سه مثال با استفاده از هندسه ایده‌آل شده دوبطنی نشان دادند. آن‌ها در ابتدا به بیان معادلات سینماتیک رشد پرداختند [8]. در ادامه معادلات ساختاری رشد را ذکر کردند و یک حالت ارتوتروپیک کلی برای تانسور تغییر شکل رشد معرفی نمودند که وابسته به جهت فیبر، شیت (Sheet) و عمود بر شیت بود که با توجه به نوع رشد حالت ایزوتروپیک

عرضی آن بکار برده می‌شد. در ادامه، راش و همکاران [9] با به‌کارگیری هندسه دوبطنی ایده‌آل شده به مدل‌سازی بیماری افزایش فشارخون سیستمی و ریوی پرداختند و رشد هایپرتروفی کانسنتریک را در بطن چپ برای افزایش فشارخون سیستمی و در بطن راست برای افزایش فشارخون ریوی شبیه‌سازی کردند. معادله تکاملی در مدل آن‌ها وابسته به تنش مندل بود و تانسور تغییر شکل رشد را به‌صورت ایزوتروپیک عرضی و فقط وابسته به جهت شیت‌ها در نظر گرفتند.

کیرشهف و همکاران [10] تانسور تغییر شکل رشد و معادله‌ی تکاملی آن را به‌صورتی بیان کردند که در فشار بیش از حد بطنی که رشد هایپرتروفی کانسنتریک اتفاق می‌افتد، وابسته به جهت طولی فیبر، عرض فیبر و عمود بر جهت طولی و عرضی فیبر باشند. در واقع در رویکرد آن‌ها در رشد کانسنتریک، سارکومرها هم به‌صورت سری و هم موازی در جهت فیبرها، عرض فیبرها و عمود بر جهت طولی و عرضی فیبرها اضافه می‌شدند. در همان تحقیق، آن‌ها معادلات ارائه شده‌ی رشد را در یک مدل چند مقیاسی با هندسه قلب سگ بکار بردند و هایپرتروفی کانسنتریک و اکسنتریک را به‌ترتیب به دلیل بیماری تنگی دریچه آئورتی و بازگشت خون از دریچه میترال شبیه‌سازی کردند و نتایج آن‌ها از نظر ساختار و عملکرد قلب در بیماری‌های مربوطه، مطابق با داده‌های تجربی گزارش شده بود.

بربراوغلو و هم کاران [11] با تغییر م قادیر پارامتر های سرعت رشد و بیشینه ضریب رشد بافت در معادله تکاملی رشد، از آن برای شبیه‌سازی هایپرتروفی اکسنتریک و کانسنتریک استفاده کردند و بعد از شبیه سازی رشد، مدل رشد کرده بافت را در یک سیکل مدل الکترومکانیکال بکار گرفتند تا تغییرات حلقه فشار– حجم قلب را در اثر رشد، برای بیماری هایپرتروفی اکسنتریک و کانسنتریک نشان دهند. نتایج آن‌ها نشان داد که مدل‌سازی رشد بافت برای افزایش شناخت تغییرات ساختاری قلب در بیماری های مختلف تأثیر گذار می‌باشد.

جنت و همکاران [5] نیز به مدل‌سازی بیماری نارسایی قلبی با به‌کارگیری معادلات رشد محدود پرداختند. آن‌ها نیز نارسایی قلبی دیاستولیک را با رشد هایپرتروفی کانسنتریک مرتبط دانستند و نوع جدیدی از تانسور تغییر شکل رشد و معادله تکاملی ارائه دادند که ایزوتروپیک عرضی بوده و فقط مرتبط با جهت عرضی فیبر بود که در شبیه‌سازی رشد کانسنتریک، رشد در جهت عرض فیبر بود و سارکومرها به‌صورت موازی اضافه می‌شدند. آن‌ها مدل رشد ارائه شده را برای شبیه‌سازی رشد کانسنتریک و اکسنتریک بطن چپ و راست و با استفاده از هندسه چهار محفظه‌ای قلب واقع‌گرایانه انسان بکار بردند.

بیانکو و همکاران [12] از معادلات رشد هایپرتروفی کانسنتریک استفاده کردند که در آن تانسور تغییر شکل رشد وابسته به جهت شیت‌ها و محرک رشد تنش مندل بود. لازم به ذکر است که آن‌ها هایپرتروفی کانسنتریک را ناشی از تنگی دریچه آئورتی فرض کردند و نتایج آن‌ها از حلقه فشار–حجم نشان داد که فشار در حالت تنگی دریچه آئورتی بدون رشد بافت، بیشتر از حالتی است که تنگی دریچه همراه با در نظر گرفتن رشد بافت است و به‌طور کلی در هر دو حالت فشار بطن از حالت نرمال به مراتب بیشتر است.

یوشیدا و همکاران [13] اصلاحاتی بر روی مدل ارائه شده توسط کیرشهف و همکاران [10] انجام دادند تا رفتار مدل را با داده‌های تجربی جدید از قلب سگ منطبق کنند. آن‌ها مدل مذکور را برای شبیه‌سازی رشد کانسنتریک ناشی از فشار بیش از حد در هندسه دوبطنی واقع‌گرایانه از سگ مورد استفاده قرار دادند و بیشتر بر روی برعکس شدن رشد بعد از درمان فشار بیش از حد بطنی پرداختند و نتایج آن‌ها با مشاهدات تجربی از قلب سگ از نظر کیفی منطبق بود.

در این پژوهش، رشد هایپرتروفی کانسنتریک که مرتبط با بیماری نارسایی قلبی دیاستولیک است، با استفاده از تئوری رشد حجمی محدود و به‌کارگیری مکانیک منفعل قلب مدل‌سازی شده است. مدل بر روی هندسه دوبطنی ایده‌آل شده پیاده شده است که در آن ساختار ریز با استفاده از روش ریاضیاتی تعریف شده است. همچنین، روش جدیدی برای پیاده‌سازی روابط سینماتیک رشد در کامسول مولتی فیزیک (COMSOL Multiphysics) معرفی شده است که توسط آن می‌توان رشد را به راحتی در این نرم‌افزار پیاده‌سازی نمود. اعتبارسنجی روش جدید با رویکرد تحقیقات پیشین انجام گرفته است که می‌تواند مدل‌سازی‌های پیچیده‌تر رشد در کامسول و بسط دادن مدل موجود را در آینده راحت‌تر کند.

مواد و روش‌ها

آناتومی درشت و ساختار ریز قلب

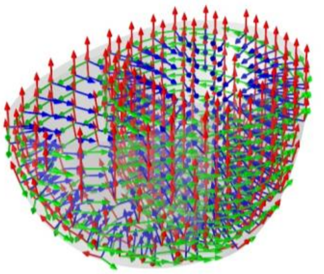
هندسه دوبطنی ایده‌آل شده از ابعاد قلب انسان در این پژوهش مورد استفاده قرار می‌گیرد. از دو بیضی برای ساخت بطن چپ و از دو بیضی برای ساخت بطن راست استفاده شد و سپس بیضی‌ها نصف شده و دو بطن با همدیگر ادغام شدند [14]. لازم به ذکر است در قسمت رأس، یک استوانه با قطر ۱ سانتی‌متر طراحی شد تا خاصیت بافت در آن ناحیه، ایزوتروپیک فرض شود و دلیل این فرض، نبود اطلاعات دقیق از جهت‌گیری ساختار ریز قلب در آن ناحیه و همچنین جلوگیری از به وجود آمدن تکینگی (Singularity) است.

برای ساده‌سازی تعیین جهت‌گیری فیبرها و شیت‌ها فرضیاتی استفاده می‌شود که عبارتند از [14]:

۱. جهت‌گیری فیبرها به نحوی در نظر گرفته می‌شود که زاویه آن‌ها در اندوکاردیوم ۶۰ درجه باشد و در اپیکاردیوم ۶۰- درجه باشد. همان‌گونه که توسط لیگریس و همکاران [15] در آزمایش‌های تجربی نشان داده شده است، زاویه فیبرها از اندوکاردیوم به اپیکاردیوم در جهت ترانسمورال (Transmural) بافت تغییر می‌کند و در این تحقیق نیز زاویه فیبرها به همین نحو در نظر گرفته می‌شود.

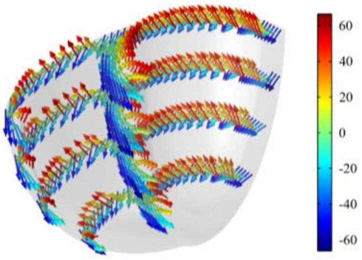
۲. شیت‌ها به نحوی تعریف شدند که در طول ضخامت میوکاردیوم، عمود بر سطح اندوکاردیوم و اپیکاردیوم بوده و به سمت داخل باشند.

ابتدا لازم است برای هندسه دوبطنی یک سیستم مختصات محلی تعیین کنیم. در این پژوهش ساختار ریز بطن چپ و راست جداگانه تعریف و سپس در هندسه دوبطنی گنجانده می‌شوند. برای تعریف ساختار ریز از دو رابط سیستم مختصات منحنی‌الخط (Coordinate System Curvilinear Interface) در کامسول استفاده می‌شود که هر کدام به‌ترتیب به‌صورت جداگانه برای تعریف ساختار ریز بطن چپ و راست مورد استفاده قرار می‌گیرند و برای نسبت دادن هر سیستم مختصات به بطن مربوطه، از یک تابع پله استفاده می‌شود [14]. سیستم مختصات محلی ایجاد شده در میوکاردیوم در شکل (۲) نشان داده شده که در آن جهت‌های طولی، محیطی و شعاعی قلب به‌ترتیب با رنگ‌های قرمز، سبز و آبی نمایش داده شده‌اند.



شکل ۲ سیستم مختصات محلی در مدل (بردارهای قرمز، سبز و آبی به‌ترتیب جهت طولی، محیطی و شعاعی قلب را نشان می‌دهند)

بعد از تعیین سیستم مختصات محلی هندسه دوبطنی، حال لازم است تا با کمک آن، جهت‌گیری فیبرها و شیت‌ها تعریف گردند. از آنجایی که زاویه فیبرها در جهت ترانسمورال میوکاردیوم تغییر می‌کند، در ابتدا فاصله سطوح اپیکاردیوم و اندوکاردیوم بطن‌ها از یکدیگر نرمالیزه می‌شوند و با کمک آن تغییرات زاویه فیبرها در مدل لحاظ می‌شود [14]. با استفاده از دو عدد رابط فاصله دیوار (Wall Distance Interface) در کامسول، فاصله دو لایه اپیکاردیوم و اندوکاردیوم محاسبه شد و متغیری تعریف گردید که نرمالیزه بوده و مقدار آن در اپیکاردیوم برابر صفر و در اندوکاردیوم برابر یک بود. با به‌کارگیری متغیر تعیین شده، زاویه فیبرها به‌صورت خطی از اپیکاردیوم به اندوکاردیوم تغییر داده شد. جهت‌گیری شیت‌ها، در همان جهت شعاعی سیستم مختصات محلی و عمود بر سطوح اپیکاردیوم و اندوکاردیوم فرض شد. جهت‌گیری فیبرها در قسمت‌های مختلف هندسه دوبطنی در شکل ۳) نمایش داده شده است.



شکل ۳ تغییرات جهت‌گیری فیبرها در مدل (نوار رنگ زاویه فیبرها را بر حسب درجه نشان می‌دهد.)

سینماتیک رشد محدود

در این پژوهش، برای مدل‌سازی تغییرات ساختار قلب در بیماری نارسایی قلبی، از سینماتیک رشد محدود استفاده شده است. فرض کنید که تغییر شکل، $\varphi(X, t)$، نقاط را از پیکربندی مرجع،

β_0، به پیکربندی تغییر شکل یافته، β_t، در زمان جاری منتقل می‌کند و به‌صورت رابطه (۱) نوشته می‌شود که در آن، X، مختصات‌های مادی، X، Y و Z، هستند و F، تانسور گرادیان تغییر شکل است و برای تعریف روابط رشد محدود نقش اساسی را ایفا می‌کند:

$$F=\nabla_X \varphi(X, t) \quad (۱)$$

با توجه به رویکرد رودریگز و همکاران [8]، تانسور گرادیان تغییر شکل به صورت ضربی، به دو جزء الاستیک، F_e و رشد، F_g، مطابق رابطه (۲) تقسیم می‌شود که در آن، F_g، تانسور تغییر شکل رشد، تغییر شکل بافت را از پیکربندی مرجع به پیکربندی میانی و تانسور تغییر شکل الاستیک، F_e، تغییر شکل بافت را از پیکربندی میانی به پیکربندی تغییر شکل یافته توصیف می‌کند:

$$F=F_eF_g \quad (۲)$$

با توجه به توضیحات گفته شده می‌توان دریافت که محاسبات بر مبنای تانسور تغییر شکل الاستیک و به‌صورت رابطه (۳) انجام می‌گیرد:

$$F_e=FF_g^{-1} \quad (۳)$$

حال با استفاده از رابطه (۴)، می‌توان تانسور تغییر شکل راست کوشی-گرین الاستیک، C_e، را تعریف نمود. در ادامه، تانسور کرنش گرین-لاگرانژ الاستیک با توجه به رابطه (۵) تعریف می‌شود. دترمینان‌های مربوط به تانسور تغییر شکل الاستیک، تانسور تغییر شکل رشد و تانسور گرادیان تغییر شکل با توجه به رابطه (۶) تعیین می‌شوند:

$$C_e=F_e^TF_e=F_g^{-T}C\,F_g^{-1} \quad (۴)$$

$$E_e=\frac{1}{2}(C_e-I) \quad (۵)$$

$$J_e=\det(F_e),\ J_g=\det(F_g),\ J=J_eJ_g=\det(F) \quad (۶)$$

در نرم‌افزار کامسول، تنش مبنا، تنش دوم پایولاکیرشهف در پیکربندی مرجع، **S**، است و در نتیجه این تنش برای مدل سازی رشد بافت به‌صورت رابطه (۷) تعریف می‌شود. لازم به ذکر است که تانسور تغییر شکل رشد در قسمت معادلات حاکم رابط مکانیک جامدات در نرم‌افزار کامسول و توسط کاربر تعریف شد:

$$S=J_gF_g^{-1}S_eF_g^{-T} \quad (۷)$$

روابطی که به آن‌ها اشاره شد مربوط به حالتی است که بافت میوکاردیوم به‌صورت تراکم‌پذیر در نظر گرفته می‌شود. در حالتی که بافت میوکاردیوم تقریبا تراکم‌ناپذیر فرض می‌شود و تانسور تغییر شکل رشد در نرم‌افزار تعریف شده است، تانسور تغییر شکل الاستیک به دو بخش ایزوکوریک (حجم ثابت) و حجمی تقسیم می‌شود که بخش ایزوکوریک آن مطابق رابطه (۸) است:

$$\overline{F_e}=J_e^{-\frac{1}{3}}F_e \quad (۸)$$

در ادامه، کامسول، بخش ایزوکوریک تانسور تغییر شکل راست کوشی-گرین الاستیک را با توجه به رابطه (۹) محاسبه می‌کند:

$$\overline{C_e}=\overline{F_e}^T\overline{F_e}=J_e^{-\frac{2}{3}}C_e \quad (۹)$$

در نهایت، تنش دوم پایولاکیرشهف الاستیک مطابق رابطه (۱۰) محاسبه می‌شود که در آن، $S_{e,\,iso}$ و $S_{e,\,vol}$، به‌ترتیب، بخش ایزوکوریک و حجمی تنش دوم پایولاکیرشهف الاستیک هستند:

$$S_e=S_{e,\,vol}+S_{e,\,iso}=\frac{\partial\psi_{vol}}{\partial E_e}+\frac{\partial\overline{\psi_{iso}}}{\partial E_e} \quad (۱۰)$$

در این پژوهش، برای مدل سازی رشد بافت، از تابع انرژی کرنش ایزوتروپیک عرضی استفاده می‌شود [16]. قید تقریبا تراکم ناپذیری بافت نیز از طریق تابع انرژی کرنش حجمی اعمال می‌شود [17]:

$$\psi=\overline{\psi_{iso}}+\psi_{vol} \quad (۱۱)$$

$$\overline{\Psi_{iso}}=\frac{a_i}{2b_i}\exp\left(b_i\left(\overline{I_{e,\,1}}-3\right)\right)+\frac{a_f}{2b_f}\left(\exp\left(b_f\left(\overline{I_{e,\,4f}}-1\right)^2\right)-1\right) \quad (۱۲)$$

$$\psi_{vol}=\frac{\kappa}{2}\left(\frac{J_e^2-1}{2}-\ln(J_e)\right)-a_i\ln(J_e) \quad (۱۳)$$

در رابطه (۱۱)، $\overline{\psi_{iso}}$ و ψ_{vol} به‌ترتیب، بخش ایزوکوریک و حجمی انرژی کرنش هستند. در رابطه (۱۲)، $\overline{I_{e,\,1}}$، اولین ناوردای، $\overline{C_e}$، است و $\overline{I_{e,\,4f}}=\hat{F}\cdot(\overline{C_e}\hat{F})$ می‌باشد. لازم به ذکر است که در روابط رشد، رأس میوکاردیوم به‌صورت ایزوتروپیک فرض می‌شود. مقادیر مدل در جدول ۱) قرار داده شده است که در آن، ρ_s، چگالی میوکاردیوم است.

جدول ۱ مقادیر پارامترهای مکانیک منفعل میوکاردیوم

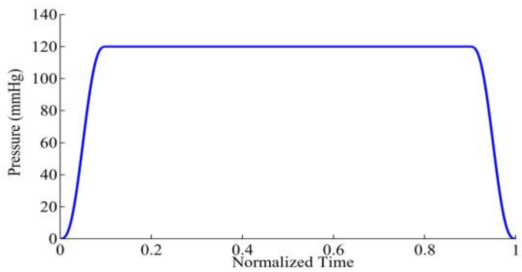
پارامتر	مقدار	واحد	مرجع
a_i	۲/۲۸۰	kPa	[16]
b_i	۹/۷۲۶	–	[16]
a_f	۱/۶۸۵	kPa	[16]
b_f	۱۵/۷۷۹	–	[16]
ρ_s	۱۳۷۰	kg m^{-3}	[14]
κ	۲۵۰	kPa	[14]

دلیل آن که روابط مربوط به ماده‌ی تراکم‌پذیر گفته شد، اعتبارسنجی رویکرد ارائه شده است. در مدل‌های اولیه مرتبط با رشد بافت میوکاردیوم، بافت به‌صورت تراکم‌پذیر فرض می‌شد و در این پژوهش، برای اعتبارسنجی با تحقیقات قبلی، این فرض لحاظ می‌شود که به جزئیات آن در بخش اعتبارسنجی پرداخته شده است. لازم به ذکر است که رویکرد پیشین تعریف روابط سینماتیک رشد محدود در کامسول که توسط حسینی و همکاران [18] معرفی شده است فقط قابلیت این را دارد که رشد را در این نرم‌افزار برای بافت تراکم‌پذیر تعریف کند و نمی‌توان از آن برای تعریف رشد در ماده تقریبا تراکم‌ناپذیر استفاده کرد. در رویکرد مذکور، برای تعریف روابط در کامسول، لازم است تا تنش دوم پایولاکیرشهف به‌صورت رابطه (۱۴) تغییر داده شود که برای اعتبارسنجی رویکرد ارائه شده در این پژوهش، رویکرد آن‌ها نیز بکار گرفته می‌شود و به جزئیات نحوه انجام آن در بخش اعتبارسنجی اشاره می‌شود:

$$S=\frac{J}{J_e}\frac{\partial\psi}{\partial E} \qquad (۱۱)$$

به‌عنوان شرایط مرزی برای مدل سازی رشد، فقط جابجایی صفحه بالایی مدل در تمامی جهت‌ها صفر فرض می‌شود. در شکل (۴) فشار استفاده شده در شبیه‌سازی نشان داده شده که ایده این نوع بارگذاری از راش و همکاران [9] گرفته شده است و این فشار به اندوکاردیوم بطن چپ و یک‌پنجم آن به اندوکاردیوم بطن راست اعمال می‌شود.

در ادامه لازم است تا تانسور تغییر شکل رشد و معادله تکاملی رشد برای بیماری نارسایی قلبی دیاستولیک تعریف شود تا بتوان رشد بافت را متناسب با مشاهدات بالینی بیماری مربوطه، مدل‌سازی کرد.



شکل ۴ فشار اعمالی به اندوکاردیوم در مدل

مدل‌سازی رشد نارسایی قلبی دیاستولیک

همان‌طور که گفته شد، نارسایی قلبی دیاستولیک با هایپرتروفی کانسنتریک همراه است و باعث اختلال در پر شدن قلب می‌شود. برای مدل‌سازی رشد هایپرتروفی کانسنتریک لازم است تا تانسور تغییر شکل رشد، F_g، مناسبی تعریف شود. در این پژوهش، از روابط ارائه شده توسط گوکتپه و همکاران [6,7] برای مدل سازی رشد هایپرتروفی کانسنتریک استفاده می شود. تانسور تغییر شکل رشد، به دو صورت ایزوتروپیک (*) و ایزوتروپیک عرضی (**)، مطابق رابطه (۱۵) در نظر گرفته می شود که در آن، ϑ_g، یک اسکالر است و به آن ضریب رشد گفته می‌شود و $\widehat{\alpha_0}$، بردار یکه است و جهت رشد بافت را تعیین می‌کند و وابسته به نوع بیماری است که رشد آن مدل‌سازی می‌شود. $\otimes$، نیز بیانگر ضرب دایادیک است:

$$F_g=\begin{cases}\vartheta_g I & *\\ I+(\vartheta_g-1)\,\widehat{\alpha_0}\otimes\widehat{\alpha_0} & **\end{cases} \qquad (۱۲)$$

در این پژوهش، برای رشد هایپرتروفی کانسنتریک، تانسور تغییر شکل رشد به‌صورت رابطه (۱۶) تعریف می‌شود و همان‌طور که دیده می‌شود، برای افزایش عرض کاردیومیوسیت‌ها در هایپرتروفی کانسنتریک، سارکومرهای جدید در جهت شیت‌ها، $\hat{S}$، اضافه می‌شوند:

$$F_g=I+(\vartheta_g-1)\,\hat{S}\otimes\hat{S} \qquad (۱۳)$$

در ادامه لازم است تا نحوه تغییرات رشد در طول زمان توسط معادله تکاملی توصیف شود. معادله تکاملی برای فرایند رشد به‌صورت رابطه (۱۷) تعریف می‌شود:

$$\frac{\partial\vartheta_g}{\partial t}=k_g(\vartheta_g)\,\phi_g(\tau_s) \qquad (۱۴)$$

در رابطه (۱۷)، $k_g(\vartheta_g)$، تابع رشد و متغیر، ϕ_g، عامل محرک رشد است. در ادامه، تابع رشد به‌صورت رابطه (۱۸)

فرض می‌شـود که در آن ϑ_{max}، τ، و ν پارامترهای این تابع بوده و همه‌ی آن‌ها دارای تفسیر فیزیولوژیکی می‌باشند:

$$k_g\left(\vartheta_g\right)=\frac{1}{\tau}\left(\frac{\vartheta_{max}-\vartheta_g}{\vartheta_{max}-1}\right)^{\nu} \qquad (۱۵)$$

بعد از تعیین تابع ر شد، در ادامه لازم ا ست تا محرک ر شد نیز تعریف شـــود که برای رشـــد ایزوتروپیک و هایپرتروفی کانسنتریک به‌صورت رابطه (۱۹) فرض می‌شود [11]:

$$\phi_g\left(\tau_s\right)=\langle \mathrm{tr}\left(\tau_s\right)-p_h\rangle \qquad (۱۶)$$

در رابطه (۱۹)، p_h، تنش هومئوستاتیک است و در واقع تنش فیزیولوژیکی بحرانی بافت می‌باشد و ⟨⟩، بیانگر پرانتز ماکولی است و $\mathrm{tr}(\tau_s)$، اثر تانسور تنش کیرشهف است و مطابق رابطه (۲۰) محاسبه می‌شود:

$$\mathrm{tr}(\tau_s)=\mathrm{tr}(J_e\sigma) \qquad (۱۷)$$

مقادیر پارامترهای معادله تکاملی و محرک رشد درجدول (۲) قرار داده شده است. لازم به ذکر است که رشد ناحیه اپکس به‌صورت ایزوتروپیک فرض شد.

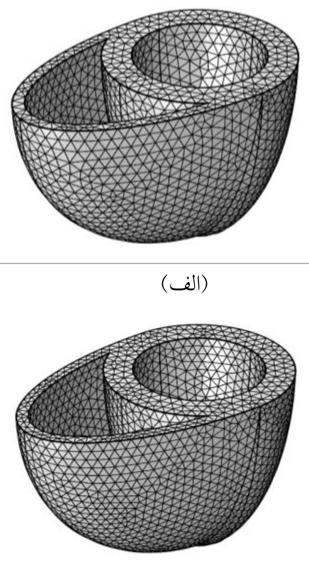
جدول ۲ مقادیر پارامترها برای معادله تکاملی رشد

پارامتر	مقدار	واحد	مرجع
ϑ_{max}	۱/۵	–	[11]
τ	۰/۱	$MPa\ s^{-1}$	[11]
ν	۲	–	[11]
p_h	۰/۰۱۲	MPa	[11]

تنظیمات مدل

برای حل مدل در این پژوهش از المان تراهدرال ا ستفاده شده ا ست. برای انجام تحلیل همگرایی مش در مدل، از دو نوع مش نرمال و ریز ا ستفاده شده ا ست. مش نرمال و ریز در شکل (۵) نشـــان داده شـــده اســـت که تعداد المان‌ها در مش نرمال و ریز به‌ترتیب ۲۶۲۶۵ و ۳۶۲۷۷ عدد هستند.

برای حل مدل در نرم‌افزار کامسول تغییراتی در حلگر پیش‌فرض انجام می‌شود تا حل مدل با واگرایی مواجه نشود. از حلگر مستقیم خطی مومپس تفکیک شده (Segregated MUMPS Direct Linear Solver) به همراه روش خودکار میرایی نیوتن (Damped Newton Method) استفاده می‌شود. تمامی متغیرها با استفاده از یک فرمول‌بندی دیفرانسیلی رو به عقب (Backward Differentiation Formula) مرتبه دو با گام زمانی آزاد به‌روز می‌شوند و زمان‌های استخراج نتایج بر روی ۰/۰۰۰۴ تنظیم می‌شود.



(الف)

(ب)

شکل ۵ مش‌های نرمال (الف) و ریز (ب) استفاده شده در شبیه‌سازی

اعتبارسنجی

برای اعتبارســـنجی از رشـــد ایزوتروپیک و مدل مکانیک منفعل نئوهوکین تراکم‌پذیر استفاده می‌شود [19]:

$$\psi=\frac{\lambda}{8}\ln^2\left(I_{e,3}\right)+\frac{\mu}{2}\left(I_{e,1}-3-\ln\left(I_{e,3}\right)\right) \qquad (۱۸)$$

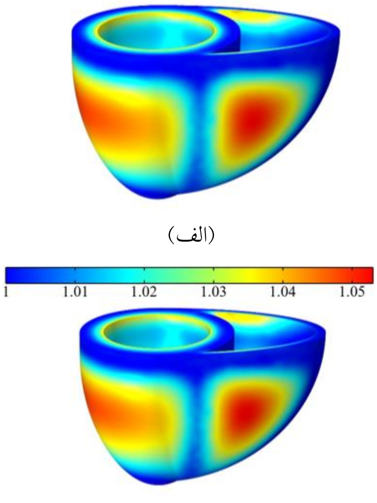
در رابطه (۲۱)، λ و μ، ضـــرایب لامه هســـتند؛ $I_{e,1}$ و $I_{e,3}$، به‌ترتیب، ناوردای اول و سوم تانسور تغییر شکل راست کوشی–گرین الاستیک هستند. پارامترهای استفاده شده برای روابط رشد و مدل مادی در این شبیه سازی، در جدول (۳) قرار داده شده است. فشار اعمالی به اندوکاردیوم بطن‌ها در این شبیه‌سازی، در شکل (۶) پژوهش گوکتپه و همکاران [6] قرار داده شده ا ست. لازم به ذکر اسـت که دو نوع شـبیه‌سـازی انجام می‌گیرد که در نوع اول از رویکرد جد ید ارا ئه شــــده در این پژوهش برای تعریف روابط ر شد در کام سول مولتی فیزیک و در نوع دوم از رویکرد حســـینی و همکاران [18] اســـتفاده می‌شـــود که مطابق رابطه (۱۴) است.

نتایج شبیه سازی اعتبار سنجی در شکل (۶) قرار داده شده اســت. همان‌طور که می‌توان مشـاهده کرد، نتایج هر دو رویکرد کاملا منطبق بر هم ه ستند که ن شان‌دهنده در ست بودن رویکرد

اتخاذ شده است.

جدول ۳ مقادیر پارامترهای معادله تکاملی رشد برای اعتبارسنجی

پارامتر	مقدار	واحد	مرجع
τ	۰/۱	$MPa\ s^{-1}$	[11]
ϑ_{max}	۱/۷۵	–	[6]
ν	۲	–	[6]
p_h	۰/۰۱۲	MPa	[6]
λ	۰/۵۷۷	MPa	[19]
μ	۰/۳۸۵	MPa	[19]
ρ_s	۱۰۰۰	$kg\ m^{-3}$	[19]

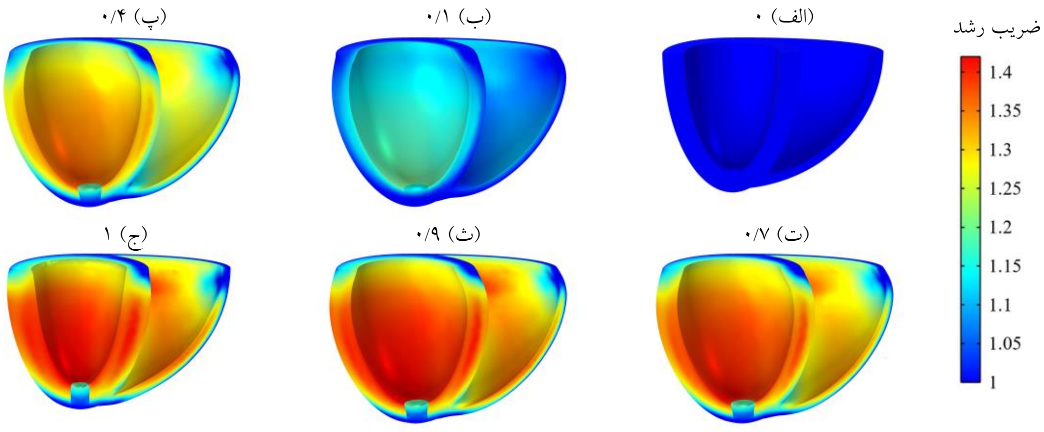


شکل ۶ اعتبارسنجی پیاده‌سازی روابط سینماتیک رشد در کامسول با استفاده از رویکرد این پژوهش (الف) و رویکرد حسینی و همکاران [18] (ب) (نوار رنگ ضریب رشد را نشان می‌دهد.)

نتایج

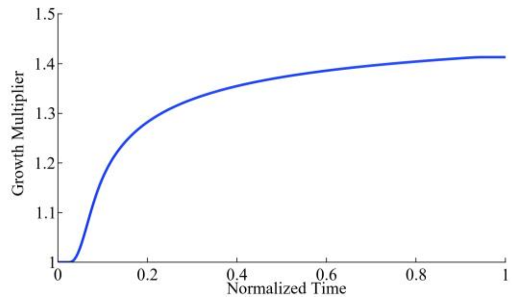
نتایج مربوط به رشد کانسنتریک در هندسه دوبطنی در شکل (۷) نشان داده شده است. در ابتدای شبیه‌سازی (زمان ۰) رشدی در بافت رخ نداده و هندسه و حجم اولیه میوکاردیوم را نشان می‌دهد. با رسیدن زمان بارگذاری به ۰/۱، برخی نواحی اندوکاردیوم دچار رشد می‌شوند (تقریبا ۱/۱۵ رشد) که مقدار آن در بطن چپ بیشتر از بطن راست است و در ادامه با ثابت ماندن فشار اعمالی بر اندوکاردیوم و افزایش تنش دیواره‌ها، میزان رشد در بافت افزایش می‌یابد و رشد تا زمان تقریبی ۰/۹۳ ادامه می‌یابد. باید این نکته مورد توجه قرار گیرد که در فاصله زمانی ۰/۹ تا ۰/۹۳، اگرچه فشار در حال کاهش است ولی مقدار تنش کیرشهف در برخی نواحی بافت هنوز بیشتر از تنش هومئوستاتیک بوده و رشد همچنان ادامه دارد.

در شکل (۷)، ضریب رشد با مقدار ۱ نشان‌دهنده عدم رشد کاردیومیوسیت و ضریب رشد ۱/۴ نشان‌دهنده افزایش ضخامت ۴۰٪، در کاردیومیوسیت‌ها است. همان‌طور که در شکل مذکور قابل مشاهده است، در انتهای شبیه سازی (زمان ۱)، ضخامت دیواره‌های میوکاردیوم به‌طور قابل توجهی افزایش یافته و این افزایش ضخامت بر روی حجم محفظه‌های بطنی تأثیر گذاشته و مقدار آن‌ها را کاهش داده است. نکته قابل توجه در شکل (۷) نحوه شروع و پخش رشد در بافت میوکاردیوم است. اولین جایی که در مدل رشد را تجربه می‌کند لایه اندوکاردیوم است و در ادامه به آرامی رشد در بافت پخش شده و لایه‌های دیگر را دربرمی‌گیرد.

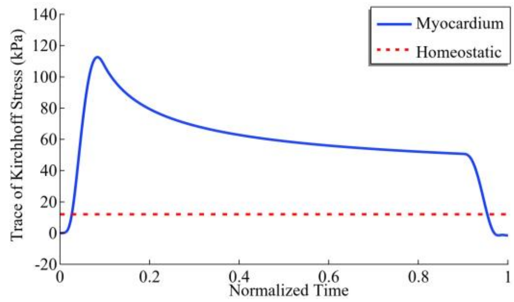


شکل ۷ رشد کانسنتریک در مدل دوبطنی (زمان‌های مختلف مطابق با فشار اعمالی رسم شده‌اند)

در شکل (۸)، میزان رشد کاردیومیوسیتی که در فاصله میانی صفحه بالایی مدل تا رأس بر روی سطح اندوکاردیوم قرار دارد، اثر تنش کیرشهف، $tr(\boldsymbol{\tau}_s)$ و تنش هومئوستاتیک، p_h، برای کاردیومیوست مذکور، نشان داده شده است. همان‌طور که در شکل مذکور قابل مشاهده است، در ابتدای شروع شبیه‌سازی، کاردیومیوسیت رشدی نکرده است زیرا تنش کیرشهف کمتر از تنش هومئوستاتیک تعریف شده در شبیه‌سازی بود. از زمان ۰/۰۲۶ به بعد، با بیشتر شدن اثر تنش کیرشهف از تنش هومئوستاتیک، ضریب رشد افزایش یافته و سارکومرها به‌صورت موازی اضافه شده و کاردیومیوسیت دچار افزایش ضخامت می-شود. رفتار مربوط به افزایش رشد تا زمانی ادامه می‌یابد که اثر تنش کیرشهف به کمتر از تنش هومئوستاتیک برسد و بعد از آن رشد متوقف می‌شود.



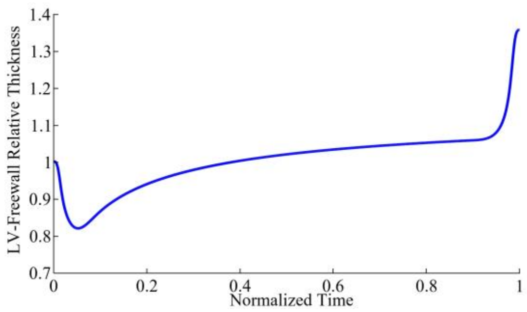
(الف)



(ب)

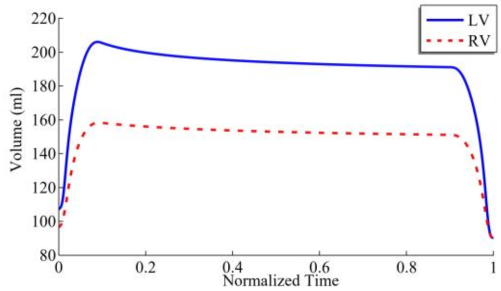
شکل ۸ ضریب رشد (الف) و اثر تنش کیرشهف (ب) برای کاردیومیوسیتی در فاصله‌ی میانی صفحه بالایی مدل تا رأس در سطح اندوکاردیوم بطن چپ

در شکل (۹) تغییر ضخامت دیواره آزاد میوکاردیوم در بطن چپ نشان داده شده است. برای محاسبه ضخامت دیواره‌ها، ابتدا دو نقطه در فاصله میانی صفحه بالایی مدل تا رأس تعریف شد که نقطه اول در سطح اپیکاردیوم و نقطه دوم در سطح اندوکاردیوم قرار داشت و فاصله دو نقطه در انتهای شبیه‌سازی از یکدیگر محاسبه و نرمالیزه شد. با توجه به نحوه تغییرات ضخامت دیواره-ها، تا زمان ۰/۰۵، ضخامت دیواره کاهش می‌یابد زیرا فشار بر سطح اندوکاردیوم در حال اعمال است، بعد از زمان مذکور، با وجود آن‌که فشار اعمالی به اندوکاردیوم همچنان در حال افزایش است شکل (۴)، ضخامت دیواره به جای کاهش، افزایش می‌یابد که در واقع نشان‌دهنده شروع رشد در دیواره میوکاردیوم است. تا زمان ۰/۰۹، به دلیل کم بودن تنش دیواره‌ها، میزان افزایش ضخامت با سرعت کمی صورت می‌گیرد و بعد از زمان مذکور و با افزایش تنش دیواره‌ها، سرعت رشد و در نتیجه سرعت افزایش ضخامت دیواره‌ها افزایش یافته و در زمان ۰/۹۳ متوقف می‌شود. در انتهای شبیه‌سازی، ضخامت دیواره آزاد بطن چپ به مقدار ۳۵٪ افزایش یافته است.



شکل ۹ تغییرات ضخامت دیواره آزاد بطن چپ در خلال رشد نارسایی قلبی دیاستولیک

در شکل (۱۰) تغییرات حجم محفظه‌های بطن چپ و راست نشان داده شده است. برای تعیین حجم هر محفظه، سطوح داخلی تشکیل دهنده هر بطن مدل انتخاب و با استفاده از تئوری دیورژانس، حجم محفظه‌ها محاسبه شدند. در انتهای رشد بافت میوکاردیوم، میزان حجم بطن چپ با کاهش مواجه شده است که دلیل آن افزایش ضخامت دیواره‌های بطن چپ است. حجم بطن راست در انتهای شبیه‌سازی با تغییر چندانی همانند بطن چپ مواجه نشده است و با وجود کاهش مقدار آن ولی به دلیل افزایش ضخامت کم دیواره‌های بطن راست، میزان کاهش حجم آن نسبت به حجم بطن چپ کمتر بود. به‌طور کلی، حجم بطن‌ها در انتهای شبیه‌سازی کاهش یافت و از مقدار اولیه ۱۰۶/۸ و ۹۶/۳ میلی‌لیتر برای بطن چپ و راست به‌ترتیب به مقدار ۹۰/۲۶ و ۹۰/۱۳ میلی‌لیتر کاهش یافتند.



شکل ۱۰ تغییرات حجم بطن چپ (LV) و راست (RV) در خلال رشد بافت میوکاردیوم

تحلیل همگرایی مش

برای تحلیل همگرایی مش در مدل، نتیجه نهایی رشد در انتهای شبیه‌سازی برای مش نرمال و ریز مقایسه شدند. برای این تحلیل، اندازه‌گیری بیشینه ضریب رشد در شبیه‌سازی مورد استفاده قرار گرفت و نتایج آن درجدول (۴) نشان شده است. همان‌طور که در جدول مذکور دیده می‌شود، میزان اختلاف بین نتایج کمتر از ۵٪ بوده و می‌توان نتیجه گرفت که مش نرمال برای شبیه‌سازی مدل مناسب است. لازم به ذکر است که بیشترین میزان اختلاف در نتایج در بیشینه رشد صورت می‌گیرد و به همین دلیل در سایر نقاط دیگر بافت، مقدار اختلاف بین رشد ممکن است کمتر باشد.

جدول ۴ تحلیل همگرایی مش مدل نارسایی قلبی دیاستولیک

معیار	مش نرمال	مش ریز	اختلاف (٪)
بیشینه رشد	۱/۴۲۹۲	۱/۴۲۸۷	۰/۰۳۴۹

بحث

در نارسایی قلبی دیاستولیک که مرتبط با هایپرتروفی کانسنتریک است، معمولا در افزایش بیش از حد فشار در بطن، تنش دیواره-های بطنی در سیستول افزایش یافته و باعث اضافه شدن سارکومرهای جدید به‌صورت موازی به سارکومرهای قبلی می-شود. در واقع قلب برای نگه‌داشتن تنش‌ها در محدوده فیزیولوژیکی و تطبیق خود با افزایش بیش از حد فشار، ضخامت دیواره‌ها را افزایش می‌دهد [20]. در این حالت، در مقیاس ماکروسکوپیک ضخامت دیواره‌ی بطنی افزایش‌یافته و بافت قلب دچار هایپرتروفی کانسنتریک می‌شود که در این پژوهش، ضخامت دیواره آزاد بطن چپ در انتهای رشد بافت به ۱/۶۲ سانتی‌متر رسید و بر اساس آزمایش‌های تجربی از افرادی با نارسایی قلبی دیاستولیک که توسط زیل و همکاران [21] مرور شده است، نتایج نشان داد که در ۴۰٪ افراد مورد آزمایش، ضخامت دیواره آزاد بطن چپ بیشتر از ۱/۲ سانتی‌متر بوده است که بر این اساس، نتیجه به دست آمده در رشد کانسنتریک در محدوده قابل قبول است.

در این پژوهش از مدل مادی ایزوتروپیک عرضی برای مکانیک منفعل بافت در شبیه‌سازی رشد استفاده شد و پیشنهاد می‌شود تا در آینده از مدل‌های ارتوتروپیک استفاده شود زیرا بیانگر خواص اصلی بافت میوکاردیوم هستند [22]. با وجود نکات گفته شده، در مدل‌سازی رشد کانسنتریک، بافت میوکاردیوم در پاسخ به افزایش بیش از حد فشار، برای اینکه بتواند تنش دیواره‌ها را کاهش دهد دچار افزایش ضخامت در دیواره‌ها و کاهش حجم محفظه‌های بطنی شد که این رفتار، از مشاهدات بالینی و کیفی رشد هایپرتروفی کانسنتریک است [23]. از طرفی، تغییرات مذکور از نشانه‌های نارسایی قلبی دیاستولیک می‌باشند که در نتایج شبیه‌سازی این پژوهش نیز دیده شدند [24]. بر اساس تحقیقات تجربی در ارتباط با محرک اصلی رشد در هایپرتروفی، محرک رشد در برخی موارد از نوع دارویی و یا هورمونی بوده که این نوع مدل‌ها نیز می‌توانند با تغییر معادله تکاملی در آینده بکار گرفته شوند [25].

نتیجه‌گیری

از آنجایی که تجزیه ضربی تانسور گرادیان تغییر شکل برای مدل‌سازی رشد از نظر محاسباتی بسیار پیچیده می‌باشد و انجام آن در نرم‌افزارهای المان محدود بسیار دشوار بوده و نیازمند کدنویسی و استفاده از نرم‌افزار ثانویه است [5]. در این پژوهش رویکردی برای مدل‌سازی سینماتیک رشد محدود در نارسایی قلبی دیاستولیک با به‌کارگیری هندسه ایده‌آل شده دوبطنی و تعریف ساختار ریز بافت با روش ریاضیاتی ارائه شد که نیازمند کدنویسی نبوده و به راحتی در یک نرم‌افزار المان محدود پیاده‌سازی می‌شود. نتایج مربوط به رشد هایپرتروفی کانسنتریک با محرک رشد تنش کیرشهف توانست میزان افزایش ضخامت دیواره آزاد بطن چپ را مطابق مشاهدات تجربی در نارسایی قلبی دیاستولیک شبیه‌سازی کند. این نتایج نشان داد که رویکرد ارائه

شده در نرم‌افزار کامسول می‌تواند نتایج رشد را به درستی شبیه‌سازی کند و در آینده در تحقیقات گسترده‌تر، برای شبیه‌سازی انواع بیماری‌های قلبی و به‌کارگیری هندسه استخراج شده از تصاویر پزشکی قلب انسان مورد استفاده قرار گیرد.

تقدیر و تشکر

نویسندگان از جناب آقای دکتر Socrates Dokos از UNSW Sydney بابت راهنمایی در فرایند مدل‌سازی و شبیه‌سازی نهایت تشکر را دارند.

مراجع

[1] R. Klabunde, *Cardiovascular physiology concepts*, Lippincott Williams & Wilkins, 2011.

[2] J. Loscalzo, *Harrison's cardiovascular medicine 2/E*, McGraw-Hill Education, 2013.

[3] K. Chatterjee and B. Massie, “Systolic and diastolic heart failure: differences and similarities,” *Journal of Cardiac Failure*, vol. 13, no. 7, pp. 569-576, (2007). https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2007.04.006

[4] Z. A. McCrossan, R. Billeter and E. White, “Transmural changes in size, contractile and electrical properties of SHR left ventricular myocytes during compensated hypertrophy,” *Cardiovascular Research*, vol. 63, no. 2, pp. 283-292, 2004.

[5] M. Genet, L. C. Lee, B. Baillargeon, J. M. Guccione and E. Kuhl, “Modeling pathologies of diastolic and systolic heart failure,” *Annals of Biomedical Engineering*, vol. 44, no. 1, pp. 112-127, 2016.

[6] S. Göktepe, O. J. Abilez and E. Kuhl, “A generic approach towards finite growth with examples of athlete's heart, cardiac dilation, and cardiac wall thickening,” *Journal of the Mechanics and Physics of Solids*, vol. 58, no. 10, pp. 1661-1680, 2010.

[7] S. Göktepe, O. J. Abilez, K. K. Parker and E. Kuhl, “A multiscale model for eccentric and concentric cardiac growth through sarcomerogenesis,” *Journal of Theoretical Biology*, vol. 265, no. 3, Pp. 433-442, 2010.

[8] E. K. Rodriguez, A. Hoger and A. D. McCulloch, “Stress-dependent finite growth in soft elastic tissues,” *Journal of Biomechanics*, vol. 27, no. 4, pp. 455-467, 1994.

[9] M. Rausch, A. Dam, S. Göktepe, O. Abilez and E. Kuhl, “Computational modeling of growth: systemic and pulmonary hypertension in the heart,” *Biomechanics and Modeling in Mechanobiology*, vol. 10, no. 6, pp. 799-811, 2011.

[10] R. C. Kerckhoffs, J. H. Omens and A. D. McCulloch, “A single strain-based growth law predicts concentric and eccentric cardiac growth during pressure and volume overload,” *Mechanics Research Communications*, vol. 42, no. pp. 40-50, 2012.

[11] E. Berberoğlu, H. O. Solmaz and S. Göktepe, “Computational modeling of coupled cardiac electromechanics incorporating cardiac dysfunctions,” *European Journal of Mechanics-A/Solids*, vol. 48, no. pp. 60-73, 2014.

[12] F. Del Bianco, P. C. Franzone, S. Scacchi and L. Fassina, “Electromechanical effects of concentric hypertrophy on the left ventricle: A simulation study,” *Computers in Biology and Medicine*, vol. 99, no. pp. 236-256, 2018.

[13] K. Yoshida, A. D. McCulloch, J. H. Omens and J. W. Holmes, “Predictions of hypertrophy and its regression in response to pressure overload,” *Biomechanics and Modeling in Mechanobiology*, vol. 19, no. 3, pp. 1079-1089, 2020.

[14] A. Ahmad Bakir, A. Al Abed, M. C. Stevens, N. H. Lovell and S. Dokos, “A multiphysics biventricular cardiac model: Simulations with a left-ventricular assist device,” *Frontiers in Physiology*, vol. 9, no. pp. 1259, 2018.

[15] I. J. LeGrice, B. Smaill, L. Chai, S. Edgar, J. Gavin and P. J. Hunter, “Laminar structure of the heart: ventricular myocyte arrangement and connective tissue architecture in the dog,” *American Journal of Physiology-Heart and*

Circulatory Physiology, vol. 269, no. 2, pp. H571-H582, 1995.

[16] G. A. Holzapfel and R. W. Ogden, “Constitutive modelling of passive myocardium: a structurally based framework for material characterization,” *Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*, vol. 367, no. 1902, pp. 3445-3475, 2009. https://doi.org/10.1098/rsta.2009.0091

[17] B. Cansız, K. Sveric, K. Ibrahim, R. H. Strasser, A. Linke and M. Kaliske, “Towards predictive computer simulations in cardiology: Finite element analysis of personalized heart models,” *ZAMM-Journal of Applied Mathematics and Mechanics/Zeitschrift für Angewandte Mathematik und Mechanik*, vol. 98, no. 12, pp. 2155-2176, 2018.

[18] H. S. Hosseini, D. C. Beebe and L. A. Taber, “Mechanical effects of the surface ectoderm on optic vesicle morphogenesis in the chick embryo,” *Journal of Biomechanics*, vol. 47, no. 16, pp. 3837-3846, 2014.

[19] G. Himpel, E. Kuhl, A. Menzel and P. Steinmann, “Computational modelling of isotropic multiplicative growth,” *Computer Mod Engnnering Science*, vol. 8, no. Pp. 119-134, 2005.

[20] L. H. Opie, *Heart physiology: from cell to circulation*, Lippincott Williams & Wilkins, 2004.

[21] M. R. Zile, C. F. Baicu and D. D. Bonnema, “Diastolic heart failure: definitions and terminology,” *Progress in Cardiovascular Diseases*, vol. 47, no. 5, pp. 307-313, 2005.

[22] S. Dokos, B. H. Smaill, A. A. Young and I. J. LeGrice, “Shear properties of passive ventricular myocardium,” *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, vol. 283, no. 6, pp. H2650-H2659, 2002.

[23] A. K. Abbas, N. Fausto and S. L. Robbins, *Robbins and Cotran pathologic basis of disease*, Elsevier Saunders, 2020.

[24] K. Chatterjee, “Pathophysiology of systolic and diastolic heart failure,” *Medical Clinics*, vol. 96, no. 5, pp. 891-899, 2012.

[25] K. Yoshida and J. W. Holmes, “Computational models of cardiac hypertrophy,” *Progress in Biophysics and Molecular Biology*, vol. 159, no. pp. 75-85, 2021.